Der juvenile Diabetes
mit tödlichem Ausgang.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Viktor Rybok

Arzt aus **Bogutschütz.**

ACAD. LANDBAT. BIBL.

Rostock.

Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H., Rostock.

1907.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Martius.

Meinen lieben Eltern

gewidmet

vom Verfasser.

Die Lehre vom Diabetes mellitus ist sehr alt; sicher war die Kenntnis dieser Erkrankung den alten Ärzten schon geläufig, von Aretaeus in Rom weiß man es bestimmt. Bekannt waren auch schon die hauptsächlichsten Symptome: Polydipsie, Polyphagie, Polyurie und Autophagie. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts verordnet Rollo bei Diabetes mellitus animalische Diät, in den Grundzügen die richtige Therapie. Und doch war es lange noch eine morbus incertae sedis, wie sich Sauvage trefflich ausdrückt. Erst um die Mitte des 19. Jahrhunderts scheint der französische Forscher Bouchardat zuerst als Ursache des Diabetes mellitus eine Erkrankung des Pancreas angenommen zu haben; allerdings bewegen sich seine Untersuchungen, wie wir später sehen werden, auf einer falschen Basis. Aufklärend schienen um die Mitte des vorigen Jahrhunderts die experimentellen Versuche zur Erzeugung der Diabetes zu wirken. Man denke an die Claude Bernardsche Stichverletzung des IV. Ventrikelbodens, wonach Diabetes mellitus auftritt, an die Diabetesfälle nach mechanischen Reizungen bestimmter Nerventeile, z. B. Exstirpation des Symphatikushalsganglions oder Ganglion coeliacum oder Durchschneidung der Medul. spinalis und des N. vagus und Reizung des zentralen Stumpfes. Später sah

man beim Menschen Diabetes mellitus auftreten nach Apoplexien, Hirntumoren, nach Traumen, nach traumatischen und funktionellen Neurosen, nach Arteriosklerose, Lues, Nephritis und vielen anderen Ursachen. Der experimentelle Pancreasdiabetes von Minkowski und von Mehring stellt die neueste Entwicklungsphase der uns beschäftigenden Krankheit dar.

Aus dieser mächtigen Reihe von Diabetesformen beansprucht eine Art besonderes Interesse, nämlich die reine Diabetesform, d. h. der Diabetes durch keine der erwähnten komplizierenden Erkrankungen oder Ursachen bedingt. Und in dieser Gruppe sind für uns von besonderem Interesse jene Fälle, die im jugendlichen Alter vorkommen, d. h. bis zum 25. Lebensjahre etwa, und zwar deshalb, weil dies Fälle von fast durchweg schwerer Form sind, begleitet von den schwersten Erscheinungen, Fälle, die fast immer und zwar in verhältnismäßig kurzer Zeit zum tödlichen Ende führen.

Der Zweck dieser Arbeit ist nun die unter diese Kategorie fallenden Fälle, soweit erreichbar, zusammenzustellen, hiernach drei neue Fälle von juvenilem Diabetes mellitus anzuschließen, die in der Rostocker inneren Universitätsklinik in ihrem klinischen Verlauf beobachtet und im pathologischen Institut zu Rostock einer eingehenden Untersuchung bezüglich des Pancreas unterzogen wurden.

Bevor ich dazu übergehe, sei es mir vergönnt, einen kurzen Überblick über die Entwicklung der Diabetesforschung bis zum modernen Stand der Kenntnis derselben zu geben.

Einen gewaltigen, man darf sagen, entscheidenden Wendepunkt in der Diabetesforschung brachte das Jahr 1851, in dem Bouchardat die Behauptung aufstellte, man müsse die Ursache der Zuckerkrankheit in einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse suchen. Die Ansichten und Hypothesen, die bis dahin über die Enstehung des Diabetes herrschten, waren doch zum größten Teil nur Vermutungen. Man sprach hier von einem nephrogenen Diabetes, eine Ansicht, die besonders in der II. Hälfte des XVIII. Jahrhunderts von Cullen, Nicolas et Guendeville verfochten wurde, wie es aus einem Zitat von Claude Bernard hervorgeht. Ferner die Ansicht eines enterogenen Diabetes, vertreten durch Rollo, Prout. Selbst Cl. Bernard spricht von einem hepato-neurogenen Diabetes; er sagt, daß die Überschwemmung des Blutes mit Zuckerstoffen von der Leber aus stattfinde und zwar unter nervösen Einflüssen. Man denke nur an seinen bekannten Stich in den IV. Ventrikel, an seine Reizungsversuche des zentralen Vagusstumpfes, wonach regelmäßig Diabetes auftrat, und man wird diese Ansicht verstehen. Es sei hier auch erwähnt, daß Cl. Bernard zuerst feststellte, daß es sich beim Diabetes mellitus um eine Hyperglykämie handelt, und daß der Zuckergehalt des Blutes, der normalerweise bestehen muß, 0,1% nicht zu übersteigen pflegt.

Wenn nun auch Bouchard, gestützt auf viele Obduktionsbefunde, zu der Ansicht gekommen ist, daß man die Ursache des Diabetes mellitus in der Erkrankung des Pancreas suchen müsse, so waren doch

seine Anschauungen über die wirklichen Vorgänge beim Zustandekommen der Krankheit noch weit ab vom richtigen Wege. Er dachte sich die Vorgänge etwa folgendermaßen: Die Bauchspeicheldrüse hat unter anderem die Aufgabe die eingeführten Amylaceen in Zucker zu verwandeln; wird diese Tätigkeit unterbrochen, so tritt dafür der Magen ein. Statt im Darm findet dann die Zuckerbildung schon im Magen statt. Auch hier wird der Zucker resorbiert, nur statt, wie gewöhnlich in die Leber übergeführt und dort als Glykogen aufgespeichert zu werden, wird er direkt in die Blutbahn übergeleitet. So ist die Glykosurie die natürliche Folge der Hyperglykämie. Die Erklärung eines Diabetes ohne Erkrankung des Pancreas suchte Bouchardat in einer Verengerung des Pylorus; deshalb auch sein Ausspruch im Jahre 1883, daß das Pancreas gesund sein könne und nur eine funktionelle Störung bestehe, wobei die Glykämie und Glykosurie wie oben zustande käme.

Um das zu verstehen, muß man sich vergegenwärtigen, daß Bouchardat erbrochenen Mageninhalt von Diabetikern einerseits und gesunder Menschen und Tiere andrerseit genau untersuchte und gestützt auf diese Untersuchungen zu der Überzeugung kam, daß der Magen von Diabetikern eine große diastatische Fähigkeit besitze.

Diese eigentlich zufällige Beobachtung einer erhöhten Magensaftdiastase führte den großen Forscher leider auf die Bahn einer falschen Lehre, wiewohl er

nur durch genaue Verfolgung der Ernährungsvorgänge zum Pancreasdiabetes gekommen ist.

Wohl sprach man nun von einem Pancreasdiabetes, doch die genaue Kenntnis der Bauchspeicheldrüse steckte noch arg in den Kinderschuhen. Doch Bouchardats Hinweis auf das Pancreas und seine Theorien führten dazu, daß man sich nunmehr mit diesem Organ eingehender beschäftigte und vor allem ein besonderes Augenmerk auf seine histologische Struktur richtete.

Doch erst das Jahr 1869 brachte in dieser Frage einen wesentlichen Fortschritt, indem nämlich Langerhans eine genaue Beschreibung der Bauchspeicheldrüse gibt; und hierbei muß man staunen, mit welcher Sorgfalt der Forscher zu Werke gegangen ist. Er spricht schon, was später nur mit geringen Abweichungen bestätigt werden mußte, von einer Zoneneinteilung der Drüsenzellen, es findet sich hier schon die Deutung der centroacinösen Zellen, er macht da schon auf „Häufchen“ aufmerksam, die, in regelmäßigen Abständen im Drüsenparenchym verteilt, aus unregelmäßig polygonalen Zellen bestehen, deren Protoplasma „vollkommen homogen“, „glänzend“, deren Kern „hell“, rund von mittlerer Größe sei; d. h. man kann aus dieser Beschreibung mit Sicherheit annehmen, daß er jene Gebilde im Pancreas gesehen hat, die uns nachher noch näher beschäftigen sollen, Gebilde, die man heute nach ihrem Entdecker die Langerhansschen Inseln nennt, die beim Zustandekommen des Diabetes

mellitus zweifellos eine große Rolle spielen, wiewohl bislang, nach einigen Fällen zu schließen, die Annahme nicht berechtigt ist, daß eine krankhafte Veränderung der Langerhansschen Inseln ausschließlich zum Diabetes führt, oder daß ein Diabetes unbedingt eine Erkrankung derselben voraussetzt. Eingehende und fortgesetzte Untersuchungen des Pancreas von seiten vieler verdienter Forscher, es seien hier nur Lewaschew, Harris, Scobolew, Opie, Hansemann und Sauerbeck genannt, brachten im Laufe der Zeit eine genaue Kenntnis dieser Gebilde, sodaß man nach dem heutigen Stand der Forschungen Folgendes von ihnen sagen kann:

Die Langerhansschen Inseln sind bestimmte Gebilde, welche sich in das Pancreasparenchym eingebettet finden; sie bestehen aus polymorphen Zellen, die gewöhnlich kleiner sind, als die Zellen des Drüsenparenchyms; sie sind zu Häufchen oder Säulen zusammengelagert, die in ihrer Gestalt mehr oder weniger wohlgebildet sind; in seiner Gesamtheit ist das Gebilde annähernd rund, auch oval, seltener länglich, körperlich etwa wurstförmig. Sie finden sich bei allen Wirbeltieren, außer den Selachiern, vor und zwar im extra- und intrauterinen Leben. In ihrer Größe entsprechen sie etwa einem Nierenglomerulus, d. h. ungefähr $^1/_5$ mm. Hinsichtlich der Zahl und Vorkommen gehen die Angaben von Opie und Sauerbeck, die sich beide eingehend damit beschäftigt haben, zum Teil nicht unwesentlich auseinander. Jedenfalls finden sie sich im Schwanzteil etwa doppelt so häufig als im Kopfteil des Pancreas.

Die Unterscheidung der Inselzellen von den Zellen des Parenchyms ist unter Umständen gar nicht so leicht; als Merkmale werden angegeben, daß sie leichter zu sehen sind, wenn die Parenchymzellen reichlich Zymogenkörner enthalten, daß ferner ihr Protoplasma heller zu sein scheint; auch zeigen sie einzelnen Farbstoffen gegenüber ein besonderes Verhalten. So sah Gibbes 1884 nach Hämatoxylin-Eosinfärbung die Inseln charakteristisch hellrosa, während die Acinuszellen mehr dunkler, eher bläulich sich färben, oder nach der Methode van Giesons, wo die Inseln hellgelb mit leichtem Übergang ins Grünliche werden, während das Drüsenparenchym sich rotbraun färbt. Die Intensität der Zellkernefärbung ist schwankend. Ob Riesenkerne in den Inselzellen vorkommen, scheint nicht ganz sicher zu sein. Sauerbeck will solche gesehen haben, während andere Autoren nur von kleinen oder gar keinen Kernen berichten.

Sie heben sich gegen die Umgebung durch den Besitz eines reichen Kapillarnetzes ab, das mit den Gefäßen der Nachbarschaft mehrfache Kommunikationen besitzt; mit den Gefäßen zugleich dringt spärliches Bindegewebe zwischen die Inselzellen. Sie sind von der Umgebung wohl in der Regel wie ein Drüsenacinus vom anderen getrennt, d. h. durch eine meist unsichtbare Scheidewand; die Annahme einer Kapsel ist ungemein verlockend, doch haben die genauesten mikroskopischen Untersuchungen bislang noch nicht zu einer endgültigen, unanfechtbaren Entscheidung darüber führen können. Oft findet man auch, daß die

Insel- und Acinuszellen durch eine Art Zwischenstufen, bestehend aus beiden Zelltypen, verbunden sind. Diese Erscheinung wird als ein Zeichen einer ursprünglichen embryonalen Verwandtschaft gedeutet. Daher ist auch die einen längeren Zeitraum herrschende Annahme zu erklären, daß eine Zellart im Bedarfsfalle sich zur anderen umformt.

Die Herkunft der Inseln ist noch unbestimmt, allgemein wird wohl angenommen, daß sie aus der epithelialen Drüsenanlage entstanden ist.

Ihre Bedeutung in bezug auf die physiologische Funktion liegt in der inneren Absonderung.

Unter pathologischen Einflüssen hat man nun gefunden, daß sie allein oder vorwiegend allein erkranken können, und zwar an Atrophie, hyaliner Degeneration und Entzündungen, während das Drüsenparenchym unversehrt bleibt; man hat aber auch den umgekehrten Fall eintreten sehen. Am häufigsten scheinen die Inseln von den feineren Sklerosen der interacinösen Form, was Hansemann mit Granularatrophie bezeichnet, in Mitleidenschaft gezogen zu sein.

Doch kehren wir zu Langerhans zurück, um von da die Entwickelung der Frage, in welchem Zusammenhange Pancreas und Diabetes stehen, zu verfolgen.

Die nächsten 20 Jahre etwa nach Langerhans bringen in dieser Beziehung keinen nennenswerten Fortschritt. Die Forscher dieser Zeit richten ihre Aufmerksamkeit mehr oder weniger der Anatomie der Bauchspeicheldrüse zu.

Wir finden hier die Ansicht von Harris und Gow, wonach die Inseln Reste embryonalen Gewebes darstellen sollten; sie blieben ohne Anhänger.

Renaut betont als Erster die epitheliale Natur der Inseln.

Lewaschew vertritt 1886 die Ansicht, nach der Insel- und Parenchymzellen Übergangsformen darstellen. Opie beschreibt Übergangszellen, deutet diese aber als Zellen, die durch starke funktionelle Inanspruchnahme verändert sind. Lewaschew wird durch Laguerre widerlegt, der sehr genaue Beobachtungen an Serien von Schafembryonen machte und dabei auch im fötalen Leben die Entwicklung der Inseln von epithelialer Pancreasanlage beobachten konnte. Merkwürdigerweise sah er auch, daß die Inseln verschwanden, um an denselben oder anderen Stellen wieder neu zu erstehen. Leider haben diese Versuche keine Nachprüfung gefunden, so daß man nicht entscheiden kann, ob nicht vielleicht ein Irrtum bei den Versuchen mit untergelaufen ist.

Scobolew, Hansemann und Diamare und mit ihnen wohl auch die anderen Autoren lehnen diese letztere Theorie ab.

In diesem Zeitraum begegnen wir auch noch zum Teil recht eigenartigen Theorien. So führt Bouchardat den Diabetes auf digestive Störungen zurück, im Grunde genommen ein enterogener Diabetes, eine Ansicht, die in ähnlicher Form Lancéreaux und Lapierre vertreten; nur finden wir bei Lancéreaux schon zwei scharf getrennte Formen von Diabetes:

1. ein Diabète gras, der familiär, langdauernd, mit Fettsucht einhergehend, mit keiner Abmagerung und keiner organischen Erkrankung als Ursache verbunden ist und wobei der Tod durch komplizierende Krankheiten herbeigeführt wird,

2. ein Diabète maigre, der plötzlich beginnt, bei kurzer Krankheitsdauer, bei viel Harn- und Zuckerabsonderung und starker Abmagerung zum Tode führt; hierbei Pancreaserkrankung, eine Einteilung, die in groben Zügen auch heute noch Geltung findet.

Die Tatsache ferner, daß Cl. Bernard festgestellt hatte, es handle sich beim Diabetiker um eine Hyperglykämie, weil auch das normale Blut zuckerhaltig sei, führte zu anderen Erklärungsversuchen. Der eine Teil sagte:

Der Diabetes sei die Folge einer Hyperglykämie, die auf einer Herabsetzung des Zuckerverbrauches beruht, deren Ursache in der Unfähigkeit des Körpers, diesen Stoff zu verarbeiten, zu suchen wäre; als Gründe hierfür gab man an:

a) abnorme Blutbeschaffenheit,
b) nutritive Störungen in den Geweben,
c) Ausfall einer bestimmten Funktion des Pancreas;

für a) trat besonders Mialhe und Ebstein ein, für b) Bouchard, der andere Teil sagte:

Die Hyperglykämie sei die Folge einer vermehrten Zuckerbildung im Körper.

Dachte man wiederum an die Experimente von Cl. Bernard, insbesondere an die Reizungsversuche

durchschnittener Nervenstränge, so war man geneigt, den Diabetes auf nervöser Basis zu erklären.

Alles mehr oder weniger Versuche, eine einheitliche Erklärung zu geben.

Nun kommt die Zeit der großen Tierversuche. Die Idee, das Pancreas zu exstirpieren, ist alt. Hat sie doch schon Brunner in den Jahren 1682—85 ausgeführt, um die nach ihm benannten Drüsen zu vicariierender Hypertrophie zu bringen.

Die Versuche Bouchardats mißlangen; die Tiere gingen an Peritonitis zugrunde, hauptsächlich wohl wegen der noch nicht entwickelten Anti- bezw. Asepsis. Auch die Unterbindungsversuche in der Folgezeit gelangen nicht vollständig. Wohl trat nach der Unterbindung Diabetes ein, aber nach kurzer Zeit erholten sich die Tiere wieder und die Zuckerausscheidung verschwand. Bei der Obduktion fand sich eine beträchtliche Atrophie des Drüsenparenchyms, aber der Ausführungsgang war durchgängig; man fand auch Veränderungen an den Gefäßen in Form von Sklerosen. Und so nahm man an, daß die Erkrankung der Gefäße, besonders der venösen und lymphatischen zu einer Behinderung der Resorption des Sekrets und damit zur Störung des Zuckerstoffwechsels führen könne, wenn auch die Drüsenzellen intakt sind.

Das Jahr 1889 bringt die entscheidenden Versuchsergebnisse von v. Mering und Minkowski, denen die Exstirpationsversuche gelangen; es stellte sich regelmäßig schwerer Diabetes ein. Beide haben auch ferner gezeigt, daß der Diabetes ausbleibt, wenn nur ein Teil

vom Pancreas zurückbleibt oder transplantiert wird, z. B. unter die Bauchdecke. Diese Ergebnisse wurden von Hédon und Thiroloix bestätigt.

v. Mering und Minkowski haben nach diesen Befunden keine Erklärung ihrer Ansichten vom Pancreas diabetes gegeben, aber wie es aus einer Äußerung von Minkowski hervorgeht, scheinen sie schon den Gedanken an eine innere Sekretion der Inselzellen gehabt zu haben, besonders nach dem Transplantationsversuche.

Im allgemeinen war aber die Ansicht einer inneren Sekretion der Parenchymzellen herrschend.

Das Ergebnis dieser vielen Versuche war nun, daß in vielen Fällen die Drüse nur wenig verändert war und doch Diabetes ausbrach. In mehreren Fällen war die Drüse stark alteriert ohne Diabetes. Entfernte man das Pancreas vollständig, so trat unfehlbar Diabetes ein. Wurde durch Unterdrückung das Parenchym zur äußersten Atrophie gebracht, so vermißte man den Diabetes. Thiroloix zeigte, daß die Drüsenzellen anatomisch und funktionell vollständig erhalten sein können, und doch brach Diabetes aus. Daher wurden die Schwierigkeiten, den Diabetes mit der inneren Sekretion der Parenchymzellen in Zusammenhang zu bringen, geradezu unüberwindlich.

Wollte man nun bei der Annahme einer inneren Sekretion irgend eines Teiles der Drüse beharren, und nach den bisherigen Ergebnissen konnte man nicht anders, so mußte man nach einem anderen Bestandteil der Drüse suchen. Und was blieb denn da übrig, als

an die Langerhansschen Inseln zu denken, die man seit ihrer Entdeckung bei allen diesen Forschungen fast vergessen hatte?

Das Verdienst, diesen Schluß gezogen zu haben, gebührt Laguesse, der diesen Gedanken 1893 veröffentlichte. Freilich tat er nicht den kurzen Schritt weiter, die innere Sekretion der Langerhansschen Inseln mit dem Diabetes in Zusammenhang zu bringen; das blieb einem anderen Franzosen vorbehalten.

Von da ab bis zu dem entscheidenden Schritte Diamares im Jahre 1899 sind noch zwei Theorien zu nennen.

Im Jahre 1894 veröffentlicht Hansemann ein großes Untersuchungsmaterial und teilt dies folgendermaßen ein:

I. Fälle von Diabetes ohne Veränderung des Pancreas,

II. Fälle ohne Diabetes mit Pancreas-Veränderung,

III. Fälle von Diabetes mit Veränderungen des Pancreas.

Letztere erklärt er als Atrophie, die einen spezifischen Charakter habe, der mit einem entzündlichen Prozeß kombiniert erscheint, ähnlich der Granularatrophie der Nieren. Nach diesen und späteren Veröffentlichungen hat sich Hansemann als Gegner der Inseltheorie gezeigt. Auffallend war ihm, daß die Atrophie fast nie zur Zerstörung der Drüse führt.

Hier ist wohl ungewollterweise die besondere Widerstandsfähigkeit der Inseln angedeutet, die 1898 von Katz und Winkler festgestellt wurde.

Chauveau und Kaufmann stellten etwa 1895 eine Diabeteslehre auf, wonach die Quelle des Zuckers die Leber ist, die normale Zuckerbildung unter regulierendem Einfluß des Nervensystems und des Pancreas entsteht, wobei die beiden Faktoren Antagonisten sind. Das Pancreas wirkt durch Kreislauf des Blutes auf die Leber.

Endlich brachte Diamare im Jahre 1899 die Veröffentlichung, in der er den Zusammenhang der inneren Sekretion der Langerhansschen Inseln mit dem Diabetes vertrat. Zwar hatte schon 1895 Schäfer in London diesen Schritt getan, aber er wurde nicht gehört. Diamare gebührt aber das Verdienst, diesen Gedanken der breiten Öffentlichkeit der Forscherkreise unterbreitet und auch entschieden vertreten zu haben.

Nachdem sich dieser Gedanke Bahn gebrochen hatte, folgen die Mitteilungen über diese Materie Schlag auf Schlag, sodaß man nunmehr allgemein von einer Inseltheorie spricht. Entschiedener Gegner derselben ist Hansemann, während ebenso entschieden auf der Seite derselben Weichselbaum und Stange stehen. Zwischen diesen beiden Extremen stehen, und das ist zurzeit wohl der richtige Standpunkt, Schmidt, Sauerbeck und teilweise Herxheimer.

Nach dem heutigen Stande der Forschungen findet man, daß vorwiegende Erkrankung der Inseln nur bei Diabetes festgestellt wurde, Erkrankungen der

Inseln ohne Diabetes nur in geringerem Grade und in Ausnahmefällen; ersteres ist häufig, wenn auch nicht regelmäßig. Es gibt jedenfalls Fälle, wo trotz genauester Untersuchung bei auch sonst negativem Obduktionsbefunde die Ursache des Diabetes nicht ins Pancreas verlegt werden kann.

Ich gehe nun zum II. Teile dieser Arbeit über, nämlich zur Zusammenstellung der Fälle von jugendlichem Diabetes reiner Form, bei denen das Resultat der Sektion und insbesondere die Untersuchungen des Pancreas bekannt sind, und zwar nehme ich zuerst die Fälle:

I. Diabetes mit verändertem Pancreas:

v. Recklinghausen: 8jähriger Knabe. 4 Jahre Diabetes. Exitus im Coma diab. Keine Heredität. Sektion: T. B. pulmonum. Pancreas zeigt mikroskopisch an wenigen Stellen Rundzellenherde im intralobulären Bindegewebe, wenig in die Läppchen selbst hineingehend.

Böhm: 17jähriger Unteroffizierschüler, vorher gesund; Exitus let. in wenigen Wochen im ausgesprochenen Coma. Sektion: Sehr beträchtliche Pancreasatrophie, subakute parenchymatöse und interstitielle Nephritis.

R. T. Williamson: 3 juvenile Diabetiker. Sektion: Geringe Atrophie mit und ohne fettige Degeneration, Infiltrationen und Cirrhosen des Pancreas; ob Inseln oder Parenchym betroffen, nicht angegeben.

Herzog: Diabetes schwerster Form bei jugendlichem Individuum. Sektion: Inseln fehlen. An ihrer Stelle

narbenähnliche Bindegewebsmassen. Drüsenparenchym zeigt sehr mäßige Vermehrung des interlobulären und interacinösen Bindegewebes; Fettgewebe nur in kleinen Flecken.

Schmidt: 10jähriges Mädchen. Exitus let. im Coma. Sektion: Akute interstitielle Entzündung fast stets in den peripheren Teilen der Inseln, hier und da Gefäßwandverdickung.

Gentes: Diabetes bei einem jugendlichen Menschen. Sektion: Sklerose der Inseln, oft fast ganz von Bindegewebe eingenommen.

Kasahara: 10jähriges Kind. Sektion: Fettige Degeneration des Drüsenparenchyms.

Wright-Joslin: 23jähriger Patient. Diabetes 4 Monate. Sektion: Einfache Pancreasatrophie.

Dieckhoff: $4^1/_2$jähriger Knabe. Diabetes $1^1/_4$ Monat. Exitus let. im Coma. Sektion: Inseln an „unbekannter, chronischer Affektion" qualitativ verändert. Subakute Pancreatitis. Sehr starke Parenchymatrophie.

Opie: 17jähriges Mädchen. Nach 2 Jahren Diabetes Exitus let. im Coma. Sektion: Inseln hyalin degeneriert. Starke Sklerose des Parenchyms und hyaline Degeneration desselben.

II. jugendlicher Diabetes ohne Pancreasveränderungen:

v. Recklinghausen: 1) 10jähriges Mädchen. Diabetes 1 Jahr. Exitus let. im Coma diab. Sektion: Pancreas durchaus normal.

2) 18jähriger Koch. Keine Heredität. Diabetes 4 Jahre. Sektion: T. B. pulmon. progr. Pancreas makro- und mikroskopisch durchaus normal.

Naunyn: 1) 10jähriges Mädchen nach Varicellen im Coma Exitus let. Sektion: Pancreas normal.

2) 19jähriges Dienstmädchen. Diabetes $1^1/_4$ Jahre. Exitus let. im Coma. Sektion: Pancreas durchaus normal. Nierendiabetes?

J. H. Sequeira: $3^1/_2$jähriges Kind. Diabetes nach Icterus catarrhalis. Sektion unvollständig: Außer leichter trüber Schwellung fehlten besonders an Leber und Pancreas gröbere Veränderungen.

Rumpf: 17jähriger Mensch. Diabetes seit 3 Jahren. Sektion: Pancreas völlig normal. Glykogeneinlagerung in den Henleschen Schleifen.

Wright-Joslin: 1) 15jähriger Knabe. Exitus let. im Coma. Sektion: Pancreas durchaus normal.

2) 9jähriger Knabe. Diabetes 11 Monate. Sektion: Pancreas ohne jede Veränderung.

Es können hier noch Fälle von jugendlichem Diabetes erwähnt werden, wie der von W. H. Bell, von H. Wilson, von J. Comby, von Lomax, von Schweckendiek und Anderen. Sie haben aber geringe oder gar keine Bedeutung für unseren Zweck, weil zum Teil die Angaben vollständig fehlen infolge Sektionsverweigerung, zum Teil die Angaben ungenau sind, insbesondere nichts Genaues über das Pancreas enthalten.

Nunmehr kommen die Fälle aus der Rostocker Klinik:

I. Friedrich M., 21 Jahre alt, Ziegler in P. Aufgenommen am 2. III. 1905. Hereditär nihil. Mit 11 Jahren Diphtherie, sonst stets gesund. Seit etwa einem Jahre starkes Hunger- und Durstgefühl. Starker Harndrang und reichliche Entleerung. Sonst beschwerdefrei. Potus und vener. Infektion werden verneint.

Stat. praesens: Großer, kräftiger Patient in gutem Ernährungszustand. Haut, Schleimhäute, Rachen, Zahnsystem ohne besonderen Befund. Thorax frei beweglich, gut und gleichmäßig gewölbt. Brustorgane ohne Befund, desgleichen Abdominalorgane. Reflexe normal, außer stark herabgesetzten Kniescheibenreflexen. Gelenke frei. Varicen an beiden Unterschenkeln.

Urinbefund:

4. III. 05. Urin $6^1/_2$ l., sauer, hellgelb, klar, ohne Sediment.

Gerhardt und Legal anfangs negativ. Lohnstein zeigt 2 % Zucker. Patient erhält 3 gr Natri. bic. und Opiumwasser 2mal 6 Tropfen. Knappe Diät. Patient trinkt noch sehr viel.

6. III. 05. Lohnstein 8 % Saccharum Natri. bic. 10 g.

Darauf fällt langsam der Zuckergehalt, wiewohl jetzt Gerhardt und Legal positiv sind. Körpergewicht beträgt 70 kg. Dauernd gutes Allgemeinbefinden. Zurückgehen der Harnmenge und des Zuckers auf 2,75 %.

Bald aber steigt die Harnmenge wieder auf 8—9000 g.

6. IV. 05. Operation einer Phimose. Wunde heilt gut. Natri. bic. 10 g. Haferschleim 2—3 l. täglich.

Dabei nimmt Patient an Gewicht ständig zu, befindet sich dauernd wohl. Lohnstein 2—3 % Zucker. Gerhardt und Legal meist positiv.

8. V. 05. Vorübergehende Beinödeme, die nach Bettruhe schwinden, aber nach längerem Stehen oder Gehen wiederkehren. Lohnstein 5,5 % Zucker.

Entlassung am 22. V. 05. Subjektives Wohlbefinden. Gewichtszunahme um 4 kg. Gerhardt und Legal positiv, desgl. Trommer noch nach 12facher Verdünnung. Trinkt täglich 5—6 l. Flüssigkeit, darunter 3—4 l. Haferschleim.

Wiederaufnahme am 22. XI. 05.

Wegen ziemlich großer Benommenheit des Patienten ist die Erhebung einer genauen Anamnese über seinen Zustand, während er außerhalb des Krankenhauses lebte, unmöglich; er will die ganze Zeit bis vor etwa 2 Tagen, wo ihn Atemnot befiel, sich verhältnismäßig wohl gefühlt haben. Jetzt klagt er nur über großen Durst, sonst keine Schmerzen.

Stat. praesens: Der Zustand ist annähernd wie früher, nur ist der Ernährungszustand ziemlich bedeutend heruntergekommen; außerdem die Haut trocken, die Zunge belegt. Patient liegt in mäßig soporösem Zustand da bei nicht ganz erloschenem Sensorium. Augenbefund normal. Atmung: typisch groß nach Kußmaul. Patient verbreitet starken Acetongeruch.

Lunge, Herz ohne Befund. Puls unregelmäßig, von mittlerer Spannung und Fülle.

Abdomen, Nervensystem und Extremitäten wie früher.

Urin: klar, nicht sehr hell, riecht stark nach Aceton, sauer reagierend, mäßig Eiweiß, geringes Sediment, keine Nierenelemente. Zucker positiv, mit Kalilaugeprobe geschätzt mindestens 4 %, spec. Gewicht 1036. Eisenchlorid-, Jodoform- und Nitroprussidnatriumprobe stark positiv.

Patient erhält starke Dosen von Natri. bic. Gegen Abend nimmt der komatöse Zustand zu.

23. XI. 05. Puls klein, 108 in der Minute, Atmung klein, flach. Aussehen cyanotisch. Keine Reaktion auf Anrufen. Kampher. Zucker: polarimetrisch 4,8 %. Exitus let. gegen Mittag.

Sektion im pathologischen Institut zu Rostock. Obduzent ist Prof. Ricker.

Ekchymosen in der Pleura des rechten Oberlappens. Lungenödem. Hirnhyperämie. Sonst kein Befund, insbesondere ist Pancreas makro- und mikroskopisch unverändert.

II. Heinrich Sch., 15 Jahre alt, Hausdiener in Rostock. Aufnahme 27. XI. 1906.

Hereditär ist nichts zu ermitteln. Patient will bis vor etwa 2 Wochen stets gesund gewesen sein. Seither hatte er sehr starken Durst, sodaß er große Mengen Wasser zu sich nehmen mußte und nachts häufig und dabei sehr viel Urin lassen mußte. Appetit angeblich

unverändert, sodaß er „sich nichts daraus machte“. Seit 8 Tagen fühlt er sich sehr elend und matt, Stuhlverhaltung. Am 26. XI. 06 Arbeitsaufgabe und zum Arzt gegangen. Wegen Zuckerfeststellung ins Krankenhaus am 27. XI. 06 aufgenommen. Hier klagt er nur über große Mattigkeit, ist dabei auffallend stupide, denkt sehr langsam und angestrengt nach.

Stat. praesens: Dem Alter entsprechend graziler Patient von leichtem Unterernährungszustand. Zunge trocken, spröde, intensiv rot. Rachenorgane ohne Befund. Aus dem Munde deutlich Acetongeruch. Drüsen und Hautoberfläche ohne Befund. Thorax schmal, leidlich gewölbt. Intercostalräume stark eingesunken, Atembreite genügend weit. Brustorgane ohne Befund, desgleichen Bauchorgane, soweit sie bei den stark gespannten Bauchdecken der Palpation zugänglich sind. Pupillen: gleich weit, prompt reagierend, Reflexe: Patellarreflexe schwer auszulösen, dagegen Plantar-, Cremaster- und Bauchdeckenreflexe lebhaft. Sexualorgane ohne Befund.

Urin abends: Hellgrünlich, klar, spez. Gewicht 1032, sauer reagierend, kein Albumen und kein Diazo, dagegen sind Trommer, Nylander, Legal und Gerhardt positiv.

28. XI. 06. In 12 Stunden 3000 gr Urin, darin $8^1/_4$—$8^1/_2$ % Zucker durch Vergärung festgestellt. Die Benommenheit nimmt zu.

29. XI. 06. Urin 7300 gr. 430 gr Sach. in 24 Stunden.

1. XII. 06. Urin 8300 gr. Körpergewicht 37 kg. Puls 78, klein.

2. XII. 06. Urin 7800 gr. Zucker fast 600 gr = $7^1/_2$ %.

3. XII. 06. Es beginnt die große Atmung nach Kußmaul. Patient phantasiert, antwortet aber noch auf Anrufen. Proben sind alle positiv. Gegen Abend und später ist Patient dauernd somnolent, reagiert schwer auf Anrufen. Nachmittags um $2^1/_2$ Uhr werden dem Patienten unter heftigen Schmerzäußerungen $^3/_4$ Liter einer 1 %-Sodalösung infundiert, worauf die große Atmung weniger deutlich wird. Bald setzt sie aber wieder charakteristisch ein und hält bis zum Exitus an. Nachts schreit Patient wiederholt auf, bekommt 0,03 Cod. phosphor. Hierauf Ruhe. Puls 144, fadenförmig. Atmung frequent gegen das Ende, nicht mehr tief.

Exitus letalis $^3/_4$4 Uhr morgens.

Sektion im pathologischen Institut zu Rostock. Obduzent: Dr. Binder.

Fettige Degeneration der Nieren. Lungenödem. Am Pancreas: Mäßige Zahlverminderung der Inseln und geringgradige Sklerose außerhalb der Inseln.

III. Fritz T. 17 Jahre alt, Schweizer aus B. Aufnahme am 27. VI. 1906.

Mutter gestorben an Magenkrebs. Seit 13 Jahren leidet er angeblich an Schluckbeschwerden, nachdem er mit 4 Jahren eine Kesselreinigungssäure statt Kaffee getrunken hatte. Seit dem 15. Lebensjahre angeblich

mehrmals in ärztlicher Behandlung wegen Lungenkatarrhen, verbunden mit Bluthusten. Besonders seit Ostern 1906 habe er sehr starken Husten, viel Nachtschweiße und sei stark abgemagert. Appetit und Stuhlgang sei in Ordnung. Aufnahme ins Krankenhaus wegen erneuten Bluthustens.

Stat. praesens: Knochenbau, Muskulatur und Fettpolster mäßig. Haut frei von Abnormitäten. Schleimhäute blaßrot. Rachenorgane und Drüsen ohne Befund. Thorax etwas flach. Geringe Atembreite bei annähernd normalen Lungengrenzen und mäßiger Verschieblichkeit. Lunge: R. V. O. in fossa intraclaviculari Schallabschwächung mit nicht klingendem Rasseln, desgleichen R. H. O. über der Obergrätengrube; Geräusche über der ganzen rechten Lunge. L. V. O. oberhalb des Schlüsselbeins einiges Knacken. Herz- und Pulsbefund normal. Von seiten der Abdomnialorgane nichts Pathologisches. Nervensystem intakt. Bei der Aufnahme beträgt das Körpergewicht 53 kg., Temperatur 38,2°. Urin ist frei von Eiweiß und Zucker. Sputum zeigt säurefeste Stäbchen. Anfangs hat Patient noch öfters Hämoptoë, die jedoch nachläßt bei allmählicher Rückkehr der Temperatur zur Norm und subjektivem Wohlbefinden.

Gegen Ende Juli ist die Infiltration in der rechten Lunge bis zur zweiten Rippe gelangt. Gewicht schwankt.

24. VIII. 06. Plötzliches Auftreten von Zucker.

25. VIII. 06. Urin 6300 gr, Zucker 6,8 %. Dieses verschwindet jedoch bei kohlehydratfreier Kost bis zum 2. IX. 06 vollständig.

In der Folgezeit wird die Resistenz den Kohlehydraten gegenüber stärker, sodaß erst bei Verabreichung von 130 gr Brot Spuren von Zucker auftreten, während 100 gr und 125 gr Brot gut vertragen werden.

Indessen werden die Erscheinungen über der rechten Lunge auskultatorisch und perkutorisch immer deutlicher und langsam ausgedehnter.

14. X. 06. 150 gr Kohlehydrate.

23. X. 06. Nach zu reichlichem Genuß von Rüben infolge eines Versehens treten Spuren von Zucker auf.

5. XI. 06. Zucker ohne Diätfehler.

Vom 17. XI. ab tritt Zucker dauernd im Urin auf, wenn auch nur 100 gr Kohlehydrate gegeben werden.

28. XII. 06. Keine Kohlehydrate; trotzdem Nylander und Trommer positiv. Körpergewicht, das bis auf 111 Pfund gestiegen war, geht zurück auf 106 Pfund.

14. I. 07. In 1626 gr Urin 19 gr Zucker.

23. I. 07. Urin 3940 gr, Aceton nnd Acetessigsäure positiv.

24. I. 07. Zucker 40 gr. Klagen über Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Trockenheit im Halse. Es werden 125 gr Brot gegeben.

31. I. 07. Zucker 157 gr = $6^1/_4$ %. Nylander, Trommer, Aceton und Acetessigsäure positiv. Leichte Pulssteigerung. Müdigkeit, Kopfschmerzen.

15. II. 07. Körpergewicht 97 Pfund.

22. II. 07. 175 gr Brot. Natr. bic. 2 Eßlöffel täglich. Milchkaffee.

1. III. 07. Puls dauernd über 100. Diät dieselbe. Gewicht 88 Pfund.

3. III. 07. Spuren von Eiweiß. Bei rechter Seitenlage klagt Patient über starke Abdominalschmerzen. Man fühlt rechts neben dem Magen in der Tiefe eine undeutliche Resistenz, die sehr druckschmerzhaft ist. Patient sehr schläfrig.

5. III. 07. Zucker 120 gr = 2,7 % nach Titriermethode. Es beginnt das Coma; Lippen und Hals trocken, große Müdigkeit.

6. III. 07. Dauerndes Coma. Patient bekommt 2 Kampferspritzen. Aus dem Munde deutlicher Acetongeruch; er ist stark benommen, klagt über Durst und Übelkeit. Nachts leidliche Ruhe, stöhnt wiederholt leise auf. Die große Atmung nachts deutlicher. Gegen Morgen ziemlich ausgesprochene Tachypnoë mit ausgesprochen tiefen Atemzügen.

7. III. 07. Coma. Exitus letalis $11^1/_4$ Uhr morgens, ohne daß Patient das Bewußtsein wiedererlangt hätte.

Sektion im pathologischen Institut Rostock. Obduzent: Dr. Binder. Ausgedehnte Lungentuberkulose mit zahlreichen Cavernen; akute fibrinöse Pleuritis, parenchymatöse Nephritis, Darmtuberkulose, Milztumor. Am Pancreas: Starke Verminderung der Inselzahl, etwa um das Fünffache, geringe Sklerose des Parenchyms.

Wir sehen bei diesen drei Fällen, daß, abgesehen von dem einen Fall, wo die ausgedehnte Tuberkulose beobachtet wurde und die als sekundär angesehen werden muß, der Diabetes ohne rechte Ursache einsetzte und in kurzer Zeit zum Tode führte. In allen

3 Fällen erfolgte der Tod im typischen Coma diabeticum. Dieser Verlauf des reinen Diabetes stimmt mit den früheren Beobachtungen überein. Wie soll man sich aber diesen Vorgang erklären?

Vorderhand kann uns nur eine Hypothese über diese Klippe hinweghelfen.

Die Inseln können schon von Geburt an durch quantitativ oder qualitativ dürftige Ernährung hart an der Grenze der Leistungsfähigkeit stehen; unbedeutende Schädlichkeiten können dann leicht die Schwäche hervortreten lassen. Diese Einflüsse können in psychischer Alteration bestehen, sie können durch Nervensystemvermittlung oder auf dem Blutwege in Form von Toxinen einwirken, oder direkt durch Vergiftung der Zellen oder durch Gefäßveränderung oder durch histologische Veränderungen. Jedenfalls kann nur ununterbrochenes eifriges Studium völlige Klarheit in diese Materie bringen; namhafte Forscher, wie Sauerbeck sind in dieser Frage tätig.

Genannter Forscher veröffentlicht ein Experiment, wobei er Substanzen, die der Dextrose nahestehen, an Diabetiker verfütterte. Dabei stellte es sich heraus, daß das Verbrennungsvermögen gegenüber dem normalen Organ nicht gestört ist. Die Fähigkeit, das Zuckermolekül zu oxydieren, ist ungestört, nur die vorhergehende Aufspaltung des Zuckers muß gestört sein. Sehr glücklich scheint nun endlich C. v. Norden in seinem ausgezeichneten Buche: „Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin. Vierte Auflage. Hirschwald 1907 die Krankheit in folgender Formel definiert

zu haben: „Unter Diabetes mellitus versteht man eine Krankheit, bei der die Fähigkeit des Organismus, Traubenzucker zu verbrennen, krankhaft herabgesetzt ist."

„Ursache für diese Störung ist wahrscheinlich die mangelhafte Glykogenbildung und Fixierung in der Leber und in den kohlenhydratverbrennenden Organen, und diese wiederum scheint bedingt zu sein durch eine Fermentanomalie im Pancreasgewebe".

Fügen wir hinzu, daß diese Fermentanomalie nicht nur erworben, sondern auch als angeborene funktionelle Schwäche (nach Analogie der Achylia gastrica und verwandter Zustände) vorkommen kann, so ist es möglich, sich — wenn auch nur zunächst theoretisch — eine Vorstellung davon zu machen, wie das so überaus eindrucksvolle Krankheitsbild des schweren, tödlichen juvenilen Diabetes zustande kommt.

Am Schlusse sei es mir eine angenehme Pflicht, meinen ergebensten Dank auszusprechen Herrn Prof. Dr. Martius für die gütige Überlassung der Arbeit und freundliche Unterstützung bei der Abfassung derselben; desgleichen darf ich ergebenst Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Thierfelder und Herrn Dr. Binder für die liebenswürdige Überlassung des pathologischen Materials danken.

Literatur.

Zentralblatt für innere Medizin.
Nothnagel, Sammelwerke.
Ziegler und Kahlden, Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.
Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse der Pathologie und pathologischen Anatomie.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit ist am 27. Februar 1879 zu Bogutschütz, Kreis Kattowitz, in Oberschlesien geboren. Er absolvierte das Gymnasium zu Kattowitz und studierte dann Medizin in Breslau, Berlin, Greifswald, Erlangen und Rostock. In Greifswald bestand er seine ärztliche Vorprüfung, genügte in Erlangen seiner militärischen Dienstpflicht und machte sein Staatsexamen in Rostock.

Zurzeit ist er Assistenzarzt am Krankenhause in Bogutschütz.